초발 정신분열증의 정신병리와 99m-Tc-ECD SPECT 국소뇌혈류량 및 혈장 Homovanillic Acid와의 관계

구민성[1] · 이홍식[2] · 이종두[3] · 김찬형[2] · 민성길[2] · 유병국[2] · 장진우[4]

관동대학교 의과대학 정신과학교실[1]
연세대학교 의과대학 정신과학교실,[2] 진단방사선과학교실,[3] 신경외과학교실[4]

ABSTRACT

Relationship between First-Episode Schizophrenic Psychopathology and 99m-Tc-ECD SPECT Regional Cerebral Blood Flow and Plasma Homovanillic Acid

Min-Seong Koo, MD, PhD,[1] Hong-Shick Lee, MD, PhD,[2] Jong-Doo Lee, MD,[3] Chan-Hyung Kim, MD, PhD,[2] Sung-Kil Min, MD, PhD[2], Byung-Kook Yoo, MD[2] and Jin-Woo Jang, MD, PhD[4]

[1]Department of Psychiatry, Kwandong University School of Medicine, Kangnung, Korea
[2]Department of Psychiatry, [3]Diagnostic Radiology, [4]Neurosurgery, Yonsei Uuiversity School of Medicine, Seoul, Korea

Objective : The purpose of this study was to examine the relative blood flow differences of brain regions between first-episode schizophrenic patients and normal controls and the relationships between these regions and the changes of psychopathology scores, the treatment response, after serotonin dopamine antagonist (SDA) risperidone treatment. Another purpose of this study was to investigate SPECT relative blood flow index as the treatment response predictor of SDA treatment under control of the influences of homovanillic acid (HVA). We hypothesize that there is differences in the brain blood flows examined by SPECT between first-episode schizophrenic patients and normal controls. Relative blood flow index examined by SPECT will be the response predictors of SDA treatment of schizophrenia under control of influences of metabolites. **Methods** : The relative blood flows of seventeen first-episode schizophrenic patients and ten normal controls were examined by 99m-Tc ECD SPECT before drug treatment. The patients group was treated for 6 weeks with SDA. The psychopathology was assessed at baseline just before SDA trial and then at 2 weeks and 6 weeks after SDA treatment. At the same time plasma HVA was evaluated by HPLC (high performance liquid chromatography). **Results** : The cerebral blood flow of first-episode schizophrenic patients was decreased in thalamus and left basal ganglia and the relative blood flow index of schizophrenic patient's left thalamus was significant therapeutic predictor of SDA treatment of positive symptoms under control of the HVA influnences. **Conclusion** : These results suggest that the relative blood flow examined by SPECT will be a therapeutic index of SDA treatment in schizophrenia. **(Korean J Psychopharmacol 2001;12(3):186-200)**

KEY WORDS : First-episode schizophrenia · Changes of psychopathology · SPECT · Plasma HVA · Serotonin dopamine antagonist.

교신저자 : 구민성, 210 - 701 강원도 강릉시 내곡동 522번지 관동대학교 의과대학 신경정신과학교실
전화 : (033) 649 - 7476 · 전송 : (033) 641 - 1074 E - mail : drkooms@hanmail.net, drkooms@mail.kwandong.ac.kr

서 론

Kraepelin이 정신분열증의 증상을 명확하게 기술하기 시작한 이후 생물학적 원인과 정신병리와의 관련성을 밝히기 위한 많은 연구가 시행되었다. 정신분열증을 설명하는 생물학적 가설들이 제시되고 이 원인과 정신병리와의 관련성을 입증하려는 노력이 지속되었다. 이런 노력들을 통해서 정신분열증의 원인을 명확히 규명하고 치료의 예측인자로서 활용할 수 있는 도구를 개발하는 기틀을 마련하고자 하였다.

1950년대 초 chlorpromazine의 출현이후 정신분열증의 치료에 있어서 약물치료가 중요한 부분을 차지하게 되었다. 항정신병 약물은 정신분열증의 증상 치료에 획기적인 호전을 가져왔으나 약물의 부작용, 인지기능의 감소, 음성증상 호전율 부족 등 많은 문제점을 내포하고 있었다.[1] 1980년대 이후 clozapine, risperidone 등의 비정형 항정신병 약물이 도입되어 기존 항정신병 약물의 추체외로 부작용이나 지연성 운동장애 등의 부작용이 적게 나타나고[2,3] 양성증상 및 음성증상의 치료반응까지 호전되고 있다.[3] 그러나 약물치료로 인한 부작용으로 인해 여전히 어려움을 겪으며, 특히 발병 초기 적절하지 못한 약물치료로 인해 환자와 의사 관계가 어려워질 가능성은 여전히 있다. 병의 인식이 없는 정신분열증의 특징상 초기 치료의 어려움으로 인해 치료 자체를 회피할 가능성이 많고 증상의 악화로 인해 사회적인 어려움이 가중될 수 있으며, 병이 진행되면서 황폐화, 만성화의 경과를 밟으며 점차 치료가 어려워지게 된다.[4] 정신분열증 발병 초기의 적절한 약물치료는 치료비용을 경감시킬 수 있으며, 의사-환자 관계 호전, 지속적인 치료유지 등 긍정적 측면이 많다. 따라서 발병 초기 적절한 약물치료를 위해 항정신병 약물치료의 반응을 발병 초기에 예측하는 것은 정신분열증 환자의 치료에서 중요하며,[5] 현재 이에 대한 활발한 연구가 진행되고 있다.

정신분열증의 약물치료반응을 예측하기 위한 연구는 크게 두 가지로 나눌 수 있다.

첫째, 혈장 혹은 뇌척수액의 homovanillic acid(이하 HVA) 등 단가아민 대사물이 약물 치료효과와 상관성이 있다는 연구들이다.[6] 도파민(dopamine) 대사물 외에 세로토닌(serotonin) 대사물에도 영향을 미치는 비정형 항정신병 약물이 개발됨에 따라 5-hydroxyind-oleac-etic acid(이하 5-HIAA)가 약물치료 효과와 관련이 있다고 하며,[7] 국내에서도 정신분열증 대상으로 clo-zapine과 risperidone 투여후 치료반응과 혈장 HVA 및 5-HIAA 농도와의 변화와의 상관성에 대해 보고하였다.[8] 즉, 도파민, 세로토닌 등 단가아민의 대사물은 정신분열증의 원인 부위로 생각되는 중추신경계 각 부분에서 중요한 신경전달물질로서 정신분열증의 정신병리의 상당부분을 설명한다고 한다.[9] 그러나 대사물은 뇌 각 부위에서의 기능이상을 충분히 설명해주지는 못하고 있다.

둘째, 최근 발달하고 있는 뇌기능 영상기기를 이용한 연구들이다. 1974년 Ingvar와 Franzen의 연구[10] 이후 활발해진 뇌기능 연구들은 최근에 개발된 단일광자방출전산화단층촬영(single photon emission computed tomography ; 이하 SPECT)과 양전자방출단층촬영(positron emission tomography ; 이하 PET)을 통해 정신분열증 환자의 뇌기능(brain function)을 관찰하는 것이다.[11] 뇌기능 영상기기를 통해 측정한 뇌기능과 양성증상차원과의 상관성[12,13] 및 음성증상과의 상관성[13,14]을 보고하고 있다. 정신병리 중 양성증상의 호전율은 측두엽 및 전두엽,[15] 기저신경절(basal ganlgia) 및 시상(thalamus) 등 다양한 부위[16]와 각각 관련이 있다고 한다. 음성증상은 전두엽,[12,13] 시상 및 기저신경절[14] 등과 관련이 있다고 한다.

이와 같이 항정신병 약물이 국소뇌혈류량이나 대사에 미치는 영향이 다양하게 나타나는 것은 연구방법상 약물의 종류, 노출기간, 용량, 약물세척기간(washout per-iod) 등을 임상적으로 통제하기 어려운 이유 때문이다.[17] 뇌기능 영상기기를 이용하여 평가하는 뇌기능 소견은 나이, 이환기간, 임상양상, 약리적 상태 등 다양한 요소에 의해 영향을 받는다. 일반적으로 나이가 증가함에 따라 뇌혈류량은 감소한다.[18] 만성 정신분열증 환자군과 급성 정신분열증 환자군이 서로 다른 뇌혈류량을 보인다.[19] 더욱이 환자의 약리학적 상태도 특별히 고려해야 할 변수이다. 항정신병 약물의 혈류 및 대사에 대한 효과[17,20]가 증명됨에 따라 약물치료에 의한 혼란효과를 배제해야 할 필요성은 지속적으로 강조되고 있다. 정신분열증의 기간이 오래될수록 혼란변인이 많아지게

되어 이런 요소를 통제하기 위해 약물에 노출된 경험이 없는 초발(first-episode) 사례를 통한 연구의 필요성이 점차 대두되고 있다.[16] 초발 급성 정신분열증 환자에 비해 만성화 환자는 약물 등의 영향으로 전두엽기능저하(hypofrontality) 소견이 명확하게 나타나지 않으며,[21] 약물의 영향으로 기저신경절의 대사가 증가되어 있고,[20] 전두엽, 기저신경절, 시상, 측두엽 등 광범위한 부위에서 초발 환자와 차이가 난다고 한다.[22] 따라서 약물 등 치료의 영향과 질환의 병태생리의 경과 등이 분리되지 않은 상태에서 정신분열증 연구는 혼란변인을 통제하기 힘들어 초발 정신병을 대상으로 한 연구가 필요하다고 한다.[4,23]

정신분열증 환자에 있어 국소 뇌혈류량(regional cerebral blood flow, rCBF)의 측정은 세포의 대사반응 및 대사물의 변화와 구조의 미세한 기능 이상이 비정상적인 산소 또는 포도당 이용률을 초래하고 뇌혈류량의 이상으로 반영될 것이라는 가정에서 비롯된다고 한다.[24,25] 이런 국소적 뇌혈류량이 예측하는 정신병리의 양상은 상당부분 도파민 등의 대사물의 변화에 의해 설명될 수 있을 것이다. 따라서 SPECT와 같은 뇌기능 영상기법을 이용하여 정신병리의 변화를 예측할 때 대사물의 변화에 의해 영향을 미치는 부분을 통제할 필요성이 있다.

본 연구에서는 초발 정신분열증 환자를 약물 투여 전 뇌기능 영상 기법으로 최근 도입된 SPECT으로 정상대조군과 차별되는 병변 부위를 파악하고 이 병변이 정신병리의 변화(치료반응)와 어떤 관련성을 가지는지를 검토하고자 하였다. 또한 치료반응의 예측인자로 상당한 연구가 진행된 혈중 homovanillic acid 등 대사물의 예측능력을 통제한 상태에서 국소 뇌혈류량이 어느 정도의 치료반응을 예측할 수 있는지 조사하고자 하였다. 즉, 본 연구의 목적은 비정형 항정신병약물 serotonin dopamine antagonist(이하 SDA) 투여전 초발 정신분열증 환자와 정상대조군과 차별되는 뇌병변을 파악하고 이 병변이 정신병리 호전정도와 어떤 관련성을 가지는지를 검증하여 SPECT상 특정 부위의 뇌 국소 혈류량의 분포가 HVA/5-HIAA에 비해 치료 예측인자로서 가치가 있는지 알아보고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 1999년 4월부터 2000년 2월까지 병원에 입원치료를 받은 환자 17명을 대상군으로 하였으며, 정상인 10명을 대조군으로 하였다.

대상군에 포함한 기준은 다음과 같다. 첫째, 연구에 동의한 자, 둘째, 항정신병 약물을 투여한 경험이 없는 환자, 셋째, 연령적으로 18세에서 40세 이하인 환자, 넷째, 지난 2년간 신체적으로 건강한 환자, 다섯째, DSM-IV(American Psychiatric Association, 1994)[26] 기준에 의해 정신분열증으로 진단된 환자, 여섯째, 정신분열증의 아형이 망상형이며, 처음으로 발병한 환자(first-episode schizophrenia)만을 대상으로 하였다. 대상군은 오른손잡이를 대상으로 하였다.

대상군 제외기준은 다음과 같다. 첫째, 간, 신장, 심장의 이상병력이 있는 환자, 둘째, 의식소실을 동반한 두부손상의 병력이 있는 환자, 셋째, 약물 알러지가 있는 환자, 넷째, 녹내장이나 전립선비대증이 있는 환자, 다섯째, 임산부나 수유부, 다섯째, 과거력상 최근 8주내 전기충격요법(ECT) 경험이 있는 환자로 하였다.

정상대조군에 포함하는 기준은 다음과 같다. 첫째, 연구에 동의한 자, 둘째, 최근 2주간 약물을 투여한 경험이 없는 자, 셋째, 연령적으로 18세에서 40세 이하인 자, 넷째, 지난 2년간 신체적으로 건강한 자, 다섯째, 과거력상 정신과적 병력이 없는 자로 하였다.

정상대조군 제외기준은 다음과 같다. 첫째, 연구에 동의하지 않은 자, 둘째, 연령적으로 18세 미만이나 40세 초과인 자, 셋째, 간, 신장, 심장의 이상병력이 있는 자, 넷째, 임산부나 수유부, 다섯째, 연구시작 2주 이내에 어떤 약물이든지 복용한 자로 하였다.

모든 대상환자는 뇌질환 유무 및 정신병적 증상과 관련되어 있을 가능성이 있는 국소 병변을 배제하기 위해 SPECT 촬영 전후 1주일간 뇌전산화단층촬영(CT) 혹은 뇌핵자기공명영상촬영(MRI)을 시행하였다.

2. 치료약물 투여

대상환자 17명에게 비정형 항정신병약물 중 SDA인

risperidone(상품명 : risperdal, 제조회사 : 얀센, New - York, USA)을 투여하였다. risperidone의 첫 용량은 1일째 2 mg, 3일째 4 mg, 이후 환자 개개인의 상태에 따라 용량을 조절하되 2일 2 mg을 초과하여 증량하지 않았다. 유지용량은 4 8 mg에서 고정하고 최고 10 mg 이하의 용량을 사용하며 총 6주간 약물을 투여하였다. 투여한 약물은 1주후 고정하는 것을 원칙으로 하였다.

3. 정신병리의 평가

1) PANSS 평가

정신분열증의 정신병리는 ' Positive and Negative Syndrome Scale '(이하 PANSS로 약함)[27]로 평가하였다. PANSS척도는 양성척도 7개 항목, 음성척도 7개 항목, 일반정신병리척도 16개 항목으로 되어 있으며, 각 항목은 1점에서 7점까지 평가하도록 되어 있다. PA - NSS의 평가에서는 총 5개의 점수가 나오게 된다. 양성척도 점수(positive score)는 양성척도 7개 항목의 점수의 합이다. 음성척도 점수(negative score)는 음성척도 7개 항목의 점수의 합이다. 종합척도 점수(com - posite score)는 양성척도 점수에서 음성척도 점수를 뺀 값이다. 일반정신병리척도 점수(general psycho - pathology score)는 일반정신병리척도 16개 항목 점수의 합이다. 총 점수(total score)는 양성척도 점수와 음성척도 점수와 일반정신병리척도 점수의 합이다.

Kane 등[28]이 사용한 기준에 의거해 약물치료에 따른 정신병리 등의 증상 호전율을 기준으로 치료반응을 평가하였다. 약물 투여전의 PANSS 각 척도 점수에 비해 약물 투여 후 각 척도점수의 변화율을 정신병리 호전율로 정의하였다.

연구시작 전에 연구에 참여하는 평가자는 Kay 등[29]이 고안한 PANSS 평가 연습을 위한 video tape를 사용하여 연습을 하였다. 또한 대상군에 대한 정신병리 측정에 참여할 평가자 2인이 실제 평가 전에 연습시행 대상 정신병 환자를 대상으로 동시 평가한 후 평가자간 일치도(inter - rater reliability)가 0.8이상인 상태로 안정될 때까지 연습시행을 하였다. 모든 대상환자는 PA - NSS 평가지침서[29]에 따라 다음과 같은 방법으로 평가하였다. 먼저 SPECT 촬영직전 검증이 완료된 두 명의 평가자(1인의 정신과 전공의 및 1인의 정신과 전문의)에 의해 약 30분간 반구조화된 정신과적 면담을 통해 평가가 수행되었다. 두명의 평가자는 동시에 그러나 독립적으로 PANSS평가를 수행한 후, 개별평가에 대한 토론을 하고 따로이 합의하여 일치된 점수를 얻었다. 정신병리(임상증상)의 평가 시점은 항정신병 약물 투여 1일전과 약물 투여후 2주, 6주째로 하였다.

치료효과를 판정하기 위하여는 약물투여전과 약물 투여후 6주 후의 정신병리 척도 검사 결과를 비교하여 각 항목의 정신병리의 호전율을 다음과 같이 계산하였다.

약물 투여후 6주의 정신병리의 호전율=
(PANSS at 0 week - PANSS at 6 week)/
PANSS at 0 week

4. SPECT 촬영

1) SPECT 촬영방법

대상환자군 및 정상대조군은 SPECT 촬영 12시간 전까지 어떠한 종류의 약물도 투여하지 않았다. SPECT 촬영은 뇌혈류영상 방사성의약품(perfusion imaging agent)인 Technetium - 99m ethyl cysteinate dimer (이하 99m - Tc - ECD, Du Pont Merck Pharmaceutical Company제)를 정맥 주사한 후 고해상, 저에너지 평행구멍 조준기를 갖춘 뇌전용 감마카메라(DSI, CERA - SPECT)를 이용하여 시행하였다. 본 연구에서 사용한 SPECT 시스템은 axial 단층상(slice) full width half maximum이 7 8 mm인 공간해상력(spatial resol - ution)을 갖추고 있다.

SPECT 촬영은 다음과 같은 과정으로 시행하였다. 피검자를 검사용 테이블에 눕힌 후 머리가 검출기 시야(field of view)의 중심부에 위치하도록 하고, 안와외이공선(orbitomeatal line)이 감마카메라 회전축에 수직이 되도록 머리를 고정한 상태에서 SPECT를 촬영하였다. SPECT촬영은 99m - Tc - ECD 20 mCi를 정주한 후 약 30분이 경과한 후에 시작하였다. 데이터는 128 frame을 30분간 획득하였다. 절편(axial)의 두께는 1.67 mm이며, 360도에 걸쳐 매 3도마다 총 128개의 투사상(projection)을 취하며 이때 자료는 128×128×64 행렬(matrix)로 감마카메라에 연결된 컴퓨터에 수록하였다. 검사실 환경은 일상업무수행에 필요

한 정도로 유지하였다. 피검자의 눈은 감게 하고 귀는 막지 않는 상태에서 검사용 테이블에 눕히고 안정된 상태를 취하도록 하여 혈압, 맥박이 정상 상태를 계속 유지하도록 한 후 방사성의약품 99m - Tc - ECD를 정주하였으며, 정주 후 약 5분간 동일 상태를 유지하도록 하였다. 이후에는 검사실내에서 안정상태를 유지하였다.

얻어진 자료를 절편의 두께가 3.34 mm가 되도록 합성하였으며 32개의 횡단면의 단층상을 다음의 방법으로 재구성(reconstruction)하여 얻었다. 2d Butterworth 여과기(filter)(Nyquist frequency 1.1 cycle/cm at an order No. 10)를 이용하여 컴퓨터에 수록된 자료를 여과한 후, 역투사(filtered back projection)하여 횡단면(axial image)을 얻었다. 재구성된 각각의 횡단층상에 대해 Chang의 방법에 따라 감쇠계수(attenuation coefficient)를 0.150에 지정한 후 감쇠보정(attenuation)을 하였다.

2) SPECT 영상 자료의 분석

안와외이공선에 평행한 32개의 횡단면의 단층상중 본 연구의 목적상 전두엽, 기저신경절, 시상, 측두엽, 두정엽, 후두엽, 소뇌 등을 포함하는 단층상을 선택하였다(그림 1).

국소 뇌혈류에 대한 정량적 분석(quantitative analysis)을 위해 관심영역으로 상기 영역을 선택한 후 각 관심영역에서의 99m - Tc - ECD 섭취량을 계수화하였다. 각각의 영상을 각 개인의 뇌핵자기공명영상의 소견을 기준으로 개개의 관심영역을 수기로 그렸다. 개개의 관심영역에서의 상대적 혈류지표를 다음의 방법으로 구하였다. 먼저 컴퓨터(CERASPECT software)를 이용하여 각 관심영역에서의 평균계수를 구하였다. 전체 관심영역에서의 평균계수의 평균값을 기준치(reference value)로 하여 각 관심영역에서의 평균계수와의 비율(ratio)을 계산하여 각 관심영역에서의 상대적 혈류지표로 삼았다.[30]

국소뇌혈류량에 대한 정량분석을 위해 관심영역(Region of Interest, 이하 ROI)으로 저전두엽, 중전두엽, 고전두엽, 기저신경절, 시상, 측두엽, 두정엽, 후두엽 및 소뇌를 선택하였다. 각 영역은 좌, 우측 모두 선택하였다. 각 관심영역에서의 99m - Tc - ECD 섭취(uptake)량을 계수화하였다. 표준 형판(template)을 이용하여 개개의 관심영역의 윤곽을 잡도록 하였으며, 관류결손 부위에 대해서는 그 모양에 따라 수정하여 관심영역을 그렸다. 관심영역의 해부학적 위치는 SPECT의 단층상과 표준 뇌도감[31]을 비교하여 결정하였다.

5. 혈장 HVA/5-HIAA 농도 측정

대상환자들은 세로토닌 전구물질인 tryptophan을 고농도로 함유한 음식은 채혈 1주전부터 제한하고 동일한 일반병원식으로 식사를 하도록 하였다. 채혈 전날 자정부터는 금식하도록 하였으며, 채혈 직전 1시간 이

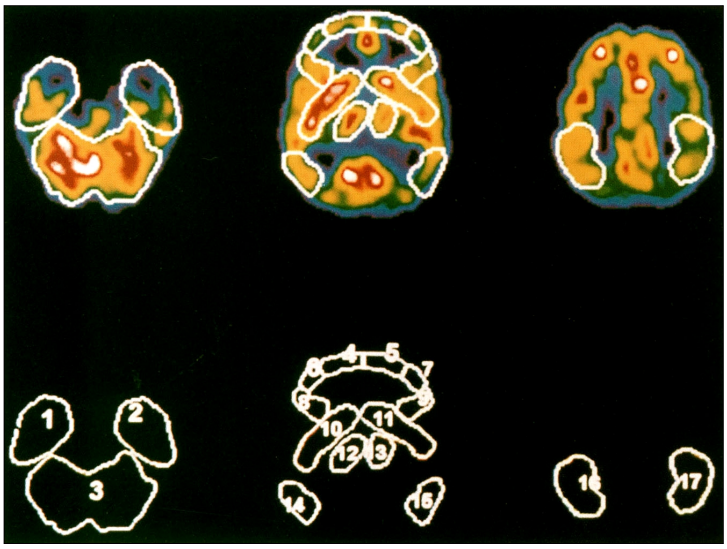

Figure 1. Regions of Interest. Upper row shows images of SPECT and lower row shows each regions of interest. Lower row : 1 - 2 ; temporal lobe, 3 ; cerebellum, 4 - 9 ; frontal lobe, 10 - 11 ; basal ganglia, 12 - 13 ; thalamus, 14 - 15 ; occipital lobe, 16 - 17 ; parietal lobe.

상 침상에서 안정을 취하도록 하였다. 오전 8시(아침식사 및 투약전)에 상완에서 정맥혈(15cc)을 EDTA-tube에 채취한 후 원심분리하여 분리된 혈장을 분석하기 전까지 -70℃에서 냉동보관 하였다. 채혈시점은 PANSS 평가시점과 동일한 시점인 약물 투여직전, 약물 투여후 2주 및 6주로 하였다.

혈장 HVA 및 HIAA 농도는 Seegal 등[32]의 방법을 수정하여 전기화학 검출기(ElectroChemical Detector, 이하 ECD)가 갖추어진 고성능 액체 크로마토그래피(High performance liquid chromatography ; 이하 HPLC)를 이용하여 측정하였다.

1) HPLC 기기

HPLC 기기는 Waters사(Waters Associates, Milford, MA, USA)의 model 510 Pump, Model 717 plus Autosampler, Temperature Control Module (TCM)과 Model 464 Pulsed Electrochemical Detector(PED)를 이용하였다. 또한 기기의 작동과 자료의 분석을 위하여 Bus LAC/E card와 연결된 Millenium[32] chromatography Manager software가 구비된 IBM PC로 분석하며, 분석용 column으로는 Shiseido사(Tokyo, Japan)의 250×4.6 mm I.D., 5 m particle size, Reversed Phase C^{18} Column을 사용하였고 column temperature는 30℃를 유지하였다.

2) 시약 및 표준 용액

모든 시약은 분석용 등급을 사용하였다. sodium phosphate(dibasic), citric acid, isovanillic acid, EDTA (ethyl diamine tetra-acetic acid, disodium salt)는 Sigma사(St. Louis, MO, USA), lyophillized serum은 Bio-Rad사(Segrate, Italy), perchloric acid는 Junsei Chemical Co., Ltd(Osaka, Japan), phosphoric acid는 Junsei Chemical Co., Ltd.(Osaka, Japan)로부터 구입하였고, Milli-Q water system(Millipore Corp., Bedford, MA, USA)으로 제조된 3차 증류수를 사용하였다. 표준용액은 Sigma사로부터 HVA와 5-HIAA를 공급받아 사용하였으며, Stock 용액은 1 mg/ml의 농도로 준비하여 -70℃에 보관하였다가 실험할 때마다 희석하여 사용하였다.

3) 혈장 HVA 및 5-HIAA의 분석조건

혈장내의 HVA 및 HIAA는 perchloric acid를 사용하여 추출하였다. 냉동 보관되어 있는 1 ml의 sample을 4℃에서 서서히 해동하여, internal standard인 isovanillic acid 500 g을 넣고 충분히 vortex mixing한 후, 100l의 perchloric acid를 넣은 다음 수십초간 vortex mixing한 후 30분간 4℃에 방치하여 혈장 단백질을 완전히 침전시키고 13,000 rpm으로 15분간 4℃에서 원심분리하였다. 분리 후 얻어진 상층액만을 취하여 sample당 40l를 HPLC system에 주입하였다.

이동상의 조성은 0.05M sodium phosphate(diphasic), 0.02 M citric acid, 0.0053 mM EDTA가 혼합된 phosphate buffer 용액 940 ml와 40 ml의 acetonitrile에 20 ml의 tetrahydrofuran을 혼합하여 1 L로 준비하였고, PH는 3.2가 되도록 조정한 후 0.22 μm pore size의 filter로 여과후 ultrasonicator로 30분 동안 탈기하여 사용하였다. 이동상의 유속은 1.0 ml/min이었으며, 사용된 PED의 전극전위는 $^{+}$800 mV vs Ag/AgCl의 electrode potential에서 10 nA의 감도로 측정하였다. 상기 측정방법에 의한 혈장 HVA, 5-HIAA의 농도는 환자의 혈장에서 얻어진 정점의 높이를 표준시약과 Internal Standard가 첨가된 drug free serum에서의 정점의 높이와의 비(ratio)로 내부표준시약 계산방식을 사용하여 원하는 농도를 구하였다.

$$\text{concentration of HVA(sample)} = \text{Concentration of HVA(standard)} \times \frac{\text{height of HVA(sample)}}{\text{height of HVA(standard)}} \times \frac{\text{height of Iso-VA(standard)}}{\text{height of Iso-VA(sample)}}$$

6. 통계방법

1) 대상군과 정상대조군의 SPECT의 뇌내 각 부위의 상대적 평균 혈류지표를 비교하였다(ANCOVA). 공변량은 나이로 하였으며, 환자군 여부, 각 관심영역에서의 상대적 평균 혈류지표를 독립변수로 하여 일요인 분산분석을 시행하였다.

2) 치료기간 혈장 대사물(HVA, HIAA)의 변화율, PANSS 호전율 등은 반복측정 일원분산분석(repeated measure ANOVA)로 분석하였다.

3) 혈장 대사물(HVA, HIAA) 변화율과 PANSS 호

전율, 상대적 혈류지표와 PANSS 호전율 등은 각각 상관분석(Pearson 's correlation)을 시행하였다.

4) 뇌 각 관심영역의 상대적 혈류지표와 혈장 대사물 변화율 사이의 관련성은 상관분석(Pearson 's correlation)을 시행하였다.

5) 대상군의 주요 국소뇌혈류량 이상부위의 혈류량 지표를 x_1로 하고 혈장 HVA/5 - HIAA 변화치를 x_2로 하였으며, 종속변수(Y)를 PANSS점수의 호전율로 하여 다음과 같은 식의 다중선형회귀분석을 하였다.

중회귀식 : $Y = \alpha + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \varepsilon$

Y : 투약후 6주의 양성증상 혹은 음성증상의 호전율

α : 상수, β_1, β_2 : 회귀계수, ε : 오차값

x_1 : 뇌 각 부위의 상대적 평균 혈류지표

x_2 : HVA, HIAA 변화율

6) 이상의 통계 방법은 SPSS - Win(8.0)을 이용하여 분석하였으며, 통계적 유의수준은 0.05이하로 하였다.

결 과

1. 인구사회학적 자료

본 연구는 총 20명이 등록되어 시작되었으나 SPECT 촬영 과정에서 2명이 협조되지 않았으며, 1명은 치료 도중 자퇴하여 탈락하였다. 6주간 본 연구를 종결한 환자는 17명으로 성별은 남자 7명, 여자 10명이었으며, 평균연령은 26.6±5.1세였다. 이들의 평균 이환기간은 15.18±4.4개월이었다. DSM - IV 기준에 의한 아형은 모두 망상형이었다. 정상 대조군의 평균 연령은 28.6±2.9세였으며, 남자 8명, 여자 2명이었다(표 1). 환자군에 투여한 risperidone의 평균 용량은 6.41 mg이었다.

Table 1. Baseline demographic value and subtypes of schizophrenia

Characteristics	Data	
	Patient group	Normal control group
Age (years)	26.6 (5.1)	28.6 (2.9)
Gender		
Male	7	8
Female	10	2
Duration of illness (month)	15.18 (4.4)	
Subtypes of schizophrenia		
Undifferentiated	0	
Residual	0	
Paranoid	17	
Catatonic	0	
Risperidone dose (mg/day)	6.41 (1.9)	

Parenthesis means standard deviation

2. 초발 정신분열증 환자군과 정상 대조군의 상대적 평균 혈류지표의 차이

두 군간에 통계적으로 유의한 차이를 줄 가능성이 높은 연령을 통계적으로 통제한 상태에서 두 군의 각 관심영역

Table 2. Comparison between average relative blood flow markers of first episode schizophrenic patient group and normal control group

	Patient group	Control group	F-value
	n=17	n=10	
Temporal lobe	0.688	0.709	3.090
Left	0.697	0.701	0.414
Right			
Superior frontal lobe	0.976	0.998	0.318
Left	0.973	1.010	1.073
Right			
Middle frontal lobe	1.028	1.048	0.187
Left	1.028	1.035	0.103
Right			
Inferior frontal lobe	1.197	1.205	0.019
Left	1.168	1.198	0.274
Right			
Basal ganglia	1.297	1.387	5.758*
Left	1.276	1.322	0.946
Right			
Thalamus	1.135	1.225	6.451*
Left	1.151	1.244	5.367*
Right			
Occipital lobe	1.016	1.063	3.144
Left	1.023	1.108	4.051
Right			
Parietal lobe	0.874	0.858	0.488
Left	0.894	0.935	2.922
Right	0.688	0.709	3.090

* : $p<0.05$, df=1 in ANCOVA
Covariate is age
Study subject (Patient group 17 person, Normal control group 10 person)

에서의 상대적 평균 혈류지표를 비교하였다(ANCOVA).

양측 전두엽, 양측 측두엽, 양측 두정엽, 양측 후두엽 및 우측 기저신경절에서 두 군 사이의 상대적 평균 혈류지표는 차이를 보이지 않았다.

그러나 좌측 시상($F=6.45$, $p<0.05$), 우측 시상($F=5.37$, $p<0.05$) 및 좌측 기저신경절($F=5.76$, $p<0.05$) 등에서의 상대적 평균 혈류지표는 정신분열증 환자군에서 정상대조군에 비해 유의한 감소를 보였다(표 2).

3. SDA 치료에 따른 혈장 HVA농도, 혈장 5-HIAA 농도 및 혈장 HVA/5-HIAA 농도비의 변화

SDA인 risperidone 치료기간에 따른 혈장 HVA 농도와 혈장 5-HIAA 농도는 각각 반복측정 일원분산분석 결과 약물 투여 전에 비해 약물 투여 6주후 유의하게 감소하였으며, 혈장 HVA/5-HIAA 농도비는 유의한 차이가 없었다(표 3).

4. SDA 치료에 따른 PANSS 하위척도점수의 변화

SDA 치료기간에 따른 PANSS 양성척도점수, 음성척도점수, 일반정신병리척도점수, 총점수 모두 반복측정 일원분산분석결과 유의한 감소가 있었다. Bonferroni 's t-test로 사후 검증한 결과 PANSS 양성척도점수, 일반정신병리점수, 전체점수 모두 비투약상태에 비해 약물 투여 2주부터 6주까지 유의한 감소가 있었다(표 4).

5. SDA 치료에 따른 혈장 대사물농도의 변화율과 치료반응과의 상관관계

SDA 투여후 6주 PANSS 각 하위척도의 호전율과 혈장 HVA 농도 변화율, 혈장 5-HIAA 농도비 변화율

Table 3. Change in serum levels of HVA, 5-HIAA, and HVA/5-HIAA ratio according to duration of treatment with SDA

	Risperidone treatment weeks			p†
	Baseline	2 week	6 week	
HVA (ng/ml)	14.87 (2.68)	12.44 (2.51)	9.86 (2.67)*	0.001
5-HIAA (ng/ml)	13.17 (3.93)	10.27 (3.16)	8.31 (3.34)*	0.021
HVA/5-HIAA ratio	1.29 (0.74)	1.35 (0.63)	1.49 (0.99)	0.594

Value represent mean (SD), † : repeated measure one way ANOVA, *:p<0.05 (post-hoc Bonferroni's test)

Table 4. Change in lower score of PANSS according to SDA treatment duration

	Risperidone treatment weeks		Baseline
	2 weeks	6 weeks	
PANSS			
Positive scale rating*	31.76 (6.23)	25.35 (4.55)	17.06 (4.88)
Negative scale rating*	25.24 (5.02)	21.94 (3.91)	16.29 (3.44)
General psychopathology*	61.94 (6.50)	53.06 (5.07)	40.88 (5.33)
Total*	118.94 (13.61)	100.35 (10.17)	74.24 (11.37)

Value represent mean (SD), * : repeated measure one way ANOVA, p<0.05
Compared to drug-free state, p<0.05 (post-hoc Bonferrini's test)

Table 5. Correlation between increases rate in lower score of PANSS and serum HVA, 5-HIAA, HVA/5-HIAA ratio, after 6-weeks treatment with SDA

	Serum metabolite		HVA
	5-HIAA	HVA/5-HIAA	
PANSS			
Positive scale rating	0.446 (0.009)*	0.103 (0.694)	0.135 (0.604)
Negative scale rating	- 0.121 (0.642)	0.570 (0.017)*	- 0.402 (0.110)
General psychopathology	0.650 (0.805)	0.269 (0.296)	- 0.039 (0.882)
Total rating	0.105 (0.688)	0.343 (0.178)	0.082 (0.755)

Each variant is correlation coefficient * : p<0.05 (Pearson's correlation test) Parenthesis means p value

각각과의 상관분석결과 혈장 HVA 농도 변화율이 증가함에 따라 PANSS 양성척도 점수 변화율이 증가하는 유의한 상관관계(r=0.446, p=0.009)를 보였다. 혈장 5 - HIAA 농도 변화율이 증가함에 따라 PANSS 음성척도점수 변화율이 증가하는 유의한 상관관계(r=0.570, p=0.017)를 보였다(표 5).

6. SPECT로 측정한 상대적 평균 혈류지표와 SDA 치료반응과의 상관관계

상대적 평균 혈류지표와 SDA 투여후 6주 PANSS 각 하위척도의 호전율과의 상관분석결과 좌측 기저신경절(r=0.51, p=0.037) 및 우측 기저신경절(r=0.51, p=0.035)의 상대적 평균 혈류지표는 각각 약물 투여전에 비해 약물 투여 6주후 PANSS의 일반정신병리점수가 증가하는 비율과 유의한 상관관계가 있음이 나타났다. 즉, 좌, 우측 기저신경절의 혈류지표는 약물 투여에 따른 일반정신병리점수의 호전을 예측하는 지표로서 유의함이 나타났다. 좌측 시상(r=0.60, p=0.013) 및 우측 시상(r=0.47, p=0.048)의 상대적 혈류지표는 각각 PANSS의 양성증상점수가 약물 투여전에 비해 약물 투여 6주후 증가하는 비율과 유의한 상관관계가 있음이 나타났다(표 6). 즉, 좌, 우측 시상의 혈류지표는 양성증상점수의 호전을 예측하는 지표로서 유의함이 나타났다.

7. 상대적 평균 혈류지표와 SDA 치료에 따른 혈장 대사물 농도의 변화율과의 상관관계

SPECT로 측정한 상대적 평균 혈류지표와 SDA 투여후 6주의 혈장 HVA 농도, 혈장 5 - HIAA 농도 및

Table 6. Correlation between average relative blood flow marker and increase rate in lower score of PANSS

	Positive Sx rating	Negative Sx rating	General psychopathology
Temporal lobe			
Left	- 0.15	- 0.07	- 0.12
Right	0.01	0.01	0.11
Superior frontal			
Left	0.26	0.03	0.35
Right	0.31	- 0.04	0.25
Middle frontal			
Left	0.26	0.15	0.28
Right	0.63	- 0.03	0.01
Inferior frontal			
Left	0.22	0.10	0.35
Right	0.22	- 0.08	0.34
Basal ganglia			
Left	0.44	0.07	0.51*
Right	0.47	0.04	0.51*
Thalamus			
Left	0.60*	- 0.07	0.39
Right	0.47*	0.02	0.46
Occipital lobe			
Left	0.20	- 0.11	0.05
Right	0.29	0.28	0.27
Parietal lobe			
Left	0.12	0.14	0.12
Right	0.21	0.33	0.18

Each variant is correlation coefficient
* : p<0.05 (Pearson's correlation test)

Table 7. Correlation between average relative blood flow marker measured by SPECT and serum HVA, 5-HIAA, HVA/5-HIAA ratio after 6-week treatment with SDA

	HVA	5-HIAA	HVA/5-HIAA
Temporal lobe			
Left	- 0.16	0.67*	- 0.63*
Right	0.13	0.63*	- 0.55*
Superior frontal			
Left	0.38	0.11	- 0.10
Right	0.20	0.28	- 0.32
Middle frontal			
Left	0.24	0.10	- 0.16
Right	0.32	0.27	- 0.12
Inferior frontal			
Left	0.32	0.17	- 0.20
Right	0.27	0.83	- 0.07
Basal ganglia			
Left	0.53*	0.18	- 0.08
Right	0.33	0.23	0.21
Thalamus			
Left	0.63*	0.06	- 0.20
Right	0.30	0.12	0.26
Occipital lobe			
Left	0.03	0.26	- 0.22
Right	0.16	- 0.33	- 0.42
Parietal lobe			
Left	0.32	0.44	- 0.21
Right	0.10	0.25	- 0.21

Each variant is correlation coefficient
* : p<0.05 (Pearson's correlation)

혈장 HVA/5-HIAA 농도비의 변화율과의 상관분석결과 좌측 측두엽(r=-0.63, p=0.022) 및 우측 측두엽(r=-0.55, p=0.006)의 상대적 평균 혈류지표는 각각 혈장 HVA/5-HIAA 농도가 감소하는 비율과 유의한 상관관계를 보였다. 즉, 좌, 우측 측두엽의 혈류지표는 HVA/5-HIAA 감소와 관련이 있음을 보인다. 좌측 측두엽(r=0.67, p=0.004) 및 우측 측두엽(r=0.63, p=0.007)의 상대적 평균 혈류지표는 또한 각각 혈장 5-HIAA 농도가 증가하는 비율과 유의한 상관관계를 보였다. 즉, 좌, 우측 측두엽의 혈류지표는 5-HIAA농도 증가와 밀접한 관련이 있음을 알 수 있다. 좌측 기저신경절(r=0.53, p=0.049)의 상대적 평균 혈류지표는 혈장 HVA 농도가 증가하는 비율과 유의한 상관관계를 보였으며, 좌측 시상(r=0.63, p=0.019)의 상대적 평균 혈류지표는 혈장 HVA 농도가 증가하는 비율과 유의한 상관관계를 보였다(표 7). 즉, 좌측 기저신경절 및 좌측 시상의 혈류지표는 혈장 HVA 증가와 관련이 있음을 보여준다.

8. SDA 치료 반응에 대한 상대적 평균 혈류지표와 혈장 대사물 변화율의 상대적 예측력 분석

초발 정신분열증 환자에게 SDA 투여후 6주 PANSS로 측정한 정신병리점수의 호전율을 예측하는 모델로서 중회귀식을 다음과 같이 가정하였다.

중회귀식 : $Y=\alpha+\beta_1x_1+\beta_2x_2+\varepsilon$
Y : 투약후 6주의 양성증상 혹은 음성증상의 호전율
α : 상수, β_1, β_2 : 회귀계수, ε : 오차값
x_1 : 상대적 평균 혈류지표
x_2 : HVA, HIAA 변화율

PANSS로 평가한 정신병리의 호전율을 종속변수(Y)로 하였다. SPECT로 측정한 상대적 평균 혈류지표(x_1)와 혈장 대사물의 변화율(x_2)을 정신병리 예측인자로 가정하였으며, 각각을 독립변수로 하여 다중선형회귀분석을 시행하였다.

종속변수로서 정신병리의 호전율은 양성증상으로 했을 경우와 음성증상으로 했을 경우를 각각 상정하였다.

Table 8. Result of multiple regression analysis : Relative blood flow marker of each brain region measured by SPECT affecting increase rate of PANSS score and changes in serum metabolites after 6-week treatment with SDA

Blood flow marker (x_1)	Serum metabolite (x_2)	Psychopathology (Y)	
		Positive Sx	Negative Sx
Lt basal ganglia	HVA	3.497 (2.89)	4.103 (0.06)
Lt basal ganglia	HIAA	2.091 (3.11)	3.097 (0.08)
Rt thalamus	HVA	3.701 (1.59)	4.192 (3.01)
Rt thalamus	HIAA	4.397 (5.39)	3.012 (0.30)
Lt thalamus	HVA	5.591 (0.02)*	4.891 (0.79)
Lt thalamus	HIAA	2.576 (0.11)	3.412 (3.19)

Each variant is F, ( ) : p
multiple regression : $Y=\alpha+\beta_1x_1+\beta_2x_2+\varepsilon$
α : constant, β_1, β_2 : regression coefficient, ε : error
x_1 : relative blood flow marker, x_2 : HVA, HIAA change rate
* : $p<0.05$
Y : Increase rate of positive or negative Sx after 6 weeks

Table 9. Regression coefficient of multiple regression model of left thalamus, HVA, and positvie symptom

	Estimate(β)	Standard error	t	p value
(constant) a	-6.491	3.39	-1.914	0.076
Blood flow marder (x1)	15.760	9.43	1.672	0.027
HVA change rate (x2)	-5.441	9.86	-0.552	0.049

Multiple regression : $Y=\alpha+\beta_1x_1+\beta_2x_2+\varepsilon$
Y : Increase rate of positive Sx. after 6 weeks
α : constant, β_1, β_2 : regression coeffcient, ε : error
x_1 : Average relative blood flow marker of left thalamus, x_2 : HVA change rate

Table 10. Average relative blood flow marker of left thalamus and serum HVA affecting increase rate of positive Sx

	R	R^2	Adjusted R square
Lt thalamus blood			
Flow markerc	0.332	0.319	0.302
Serum HVAd	0.472	0.452	0.406

* : multiple regression analysis
a,b,R : correlation coefficient
a. Dependent Variable : Increase rate of positive Sx
b. Method : * Stepwise ($p<0.05$)
c. Independent Variable : (Constant), Lt thalamus relative blood flow marker
d. Independent Variable : (Constant), Lt thalamus relative blood flow marker, serum HVA change rate

각각의 경우에 독립변수 x_1은 정상대조군에 비해 상대적 평균 혈류지표가 유의하게 감소한 관심영역(ROI)인 좌, 우측 시상 및 좌측 기저신경절에서의 각각의 상대적 평균 혈류지표로 하였다. 독립변수 x_2는 SDA 치료기간의 HVA, HIAA의 변화율로 하였다.

다중선형회귀분석결과 독립변수 x_1이 좌측 시상의 상대적 평균 혈류지표, x_2가 HVA의 변화율, 종속변수(Y)가 양성증상으로 구성된 회귀식이 유의($F=5.59$, $p=0.02$)하였다(표 8).

독립변수 x_1과 x_2의 회귀계수는 각각 15.76, - 5.441였으며 상수는 - 6.491이므로(표 9), 이 모델의 중회귀식은 다음과 같다.

$$Y = -6.491 + 15.76\, x_1 - 5.441\, x_2$$

Y는 약물 투여후 6주의 양성증상의 호전율
x_1은 약물 투여후 6주의 혈장 HVA 농도변화율
x_2는 좌측 시상의 SPECT 상대적 혈류지표

좌측 시상에서의 상대적 평균 혈류지표는 혈장 HVA의 영향을 통제한 상태에서 SDA 투여 6주후의 양성증상의 호전율을 설명할 수 있는 변수($R^2=0.319$)임을 알 수 있다(표 10).

고 찰

본 연구의 목적은 초발 정신분열증 환자의 기능적 이상부위를 발견하고 이 소견이 비정형 항정신병 약물의 치료반응의 예측인자로서 가치가 있는지를 판단하고자 하는 것이다.

먼저, 약물에 노출되지 않은 초발 정신분열증 환자(first - episode schizophrenia) 중 망상형 아형(paranoid type)만을 대상으로 상대적 혈류지표를 정상대조군과 비교함으로써 약리적 상태, 임상양상, 약물 노출기간, 약물 세척 기간 등 기존 연구에서 문제시되는 혼란변인의 상당부분을 통제할 수 있었다. 또한 최근 개발된 SDA의 대표적인 risperidone 한 가지 약물만을 6주간 투여하였으며 용량도 약 6 mg으로 거의 통일하여 전향적 연구 과정에서 야기되는 치료의 다양성으로 인한 혼란 요소를 통제하였다.

본 연구결과 정신분열증 환자가 발병 초기에 주로 양측 시상(thalamus) 및 좌측 기저신경절(basal ganglia)의 국소 뇌혈류량이 유의하게 감소됨을 알 수 있었다(표 2). 시상은 전두엽 혹은 전전두엽(prefrontal lobe)에서 소뇌로 연결되는 회로(fronto - thalamo - cerebellar circuit)의 핵심부위로서 정신분열증의 원인 가설로 제기되는 ' cognitive dysmetria '의 중추적 기능을 담당하는 부위이다.[33,34] 또한 시상은 광범위한 부위의 피질과의 연결회로(thalamo - cortical circuit)에서 주요한 기능을 담당하는 한 부위이며[35] 특히 anterioventral nucleus는 이 회로의 핵심 전달체인 parvalumin의 방출부위이기도 하다.[36] 시상의 기능이 감소됨을 시사하는 본 연구 결과는 정신분열증의 주요 증상의 발생 부위로서 시상의 중요성을 강조하는 기존의 가설을 지지한다. 시상의 이상소견은 괴이한 행동(bizarre behavior), 환각(hallucination), 사고 장애(thought disorder) 등의 양성증상과 상관성이 있으며,[37] Breuler가 제시한 기본적 인지형 아형의 증상인 연상의 이완(loosening of association)과 밀접한 관련이 있고,[38] 정보처리 기능의 장애 및 인지 조절균형 기능의 장애의 원인적 부위이다.[33] 시상 및 기저신경절의 국소 뇌혈류량은 항정신병 약물 치료반응이 감소한 환자군에서 상대적으로 감소하며,[39] 시상은 정신분열증의 치료반응을 나타내는 부위라는 제의 등[40] 시상은 정신분열증의 치료반응을 예측할 수 있는 유력한 부위이다. 이는 좌, 우측 시상이 양성증상의 호전율과 상관성이 있다는 본 연구결과(표 6)와 일치하는 소견이다. 시상이 이와 같이 항정신병 약물의 치료반응을 매개하는 이유는 약물이 주로 시상의 활성도를 증가시키는 작용을 하기 때문이

라고 한다.[40] 그러나 본 연구결과 SDA 치료반응 중 양성증상의 반응만을 매개하였으며, 음성증상이나 기타 일반정신병리증상의 반응과는 상관성이 나타나지 않았다. 음성증상은 전두엽의 활동성과 관련이 있다고 하나[12,13] 본 연구결과 전두엽의 이상소견은 유의하게 나타나지 않았다. 본 연구결과가 전두엽 이상소견과 관련이 없다는 점은 기존의 연구와는 달리 항정신병 약물을 투여하지 않은 상태에서 시행했다는 점과 활동성 자극(activation stimuli)을 가한 상태에서 전두엽의 이상소견이 두드러진다는 점[12,13] 등으로 인한 것으로 보인다. 또한 최근 들어 혼란변인을 엄격하게 통제한 상태에서의 정신분열증의 병태생리에 관한 연구들[21,33]에서 정신분열증의 주요 이상부위는 전두엽 자체보다는 시상과의 관련성과 전두엽-시상-후두엽 회로에 있다고 한다.

좌측 시상에서 SPECT로 측정한 상대적 평균 혈류지표가 양성증상의 치료반응을 유의하게 예측할 수 있을 가능성을 본 연구결과 제시하였으나 동시에 이러한 SPECT를 이용한 평가방법은 혈장 대사물인 HVA 등이 예측할 수 있는 부분 외에 다른 예측 요소가 있음이 나타났다(표 10). 이는 혈장 HVA, HIAA 등으로 설명할 수 있는 부분 외에도 glutamate,[41] nicotinic acid[42] 등의 대사물이 시상 및 피질하 부위에서 중요한 역할을 하는 부분이 있기 때문일 것으로 보인다.

본 연구의 제한점은, 첫째, 뇌척수액이 아닌 혈장 대사물을 측정하였다는 점이다. 혈장 대사물은 중추신경계 내에 있는 대사물이 아니므로 직접적인 중추신경계의 활동성을 반영하지 못한다는 지적이 있을 수 있다. 전통적으로 뇌척수액 대사물의 측정이 혈장 대사물의 측정보다 중추 단가아민 활성도의 지표로 더 유의하다고 생각되었다. 그러나 혈장 HVA가 중추 신경계의 HVA의 변화를 잘 반영한다는 동물실험 연구결과들[43,44]과 함께 최근 중추신경계를 통과하지 않는 단가아민산화억제제인 debrisoquine을 이용한 연구에서 혈장 HVA 측정이 말초 도파민 활성도보다 더욱 선택적으로 중추신경계의 도파민 활성도를 반영한다는 연구결과[45]는 혈장 대사물의 유용성을 시사하였다. 더욱이 뇌척수액 HVA는 대뇌피질의 도파민 활성도를 잘 반영하고, 반면 혈장 HVA는 피질하 도파민 활성도를 더욱 잘 반영한다는 연구결과[46]와 함께 혈장채취가 뇌척수액 채취에 비해 훨씬 비침습적 방법이라는 점 등은 정신분열증 환자에서 혈장 단가아민 대사물 측정이 대뇌단가아민 활성의 지표로 유용할 수 있음을 더욱 지지해 주었다.

둘째, 대상 환자군이 17명으로 수가 적다는 점이다. 이는 약물을 복용하지 않은 초기 발병 정신분열증 환자가 병원으로 바로 입원하는 경우가 적은 이유이다. 보다 많은 수의 환자를 대상으로 시행하여 본 연구의 결과를 보다 일반화(generalization)할 향후 연구가 필요할 것이다.

셋째, 정신상태의 변화의 주된 요인이 개개의 정신병리와 관련되어 있어 안정상태(resting state)에서의 SPECT촬영 역시 기저의 병태생리를 반영할 수 있다고 보고되기는 하지만,[18,22] 대상 환자의 감정 상태 및 촬영에 따르는 정신적 부담 등 뇌혈류량에 통제할 수 없는 혼란 변수가 개입될 수 있었을 가능성을 완전히 배제할 수 없다는 점이다.[47]

넷째, 본 연구에서 국소 뇌혈류량의 치료반응을 예측하는 데 있어서 통제요인으로 도입된 혈장 대사물이 HVA와 HIAA인데, 이 외에도 정신분열증의 정신병리와 관련되는 glutamate, nicotinic acid 등 대사물의 영향을 통제를 하지 못한 점이다. 현재 이런 대사물에 대한 연구가 활발히 진행되고 있으며,[41] 향후 이런 대사물의 영향과 뇌기능과의 관계에 대한 연구도 필요할 것으로 보인다.

다섯째, 본 연구는 환자군과 대조군을 대상으로 SDA 투여전에만 SPECT을 촬영하였다. 이는 연구 방법에 있어서 SDA 투여전에 SPECT을 시행하여 이 혈류지표가 SDA 투여후 치료반응과 관련성을 보는 목적이었기 때문이며, 따라서 약물 투여후 뇌기능의 변화를 추적하지 못한 제한점이 있다. SDA 투여후 다시 SPECT를 촬영하는 경우에는 투여전의 SPECT지표가 SDA 투여후 변화하는 지를 보는 것으로서 이는 정신분열증의 약물치료전 뇌기능소견이 치료에 따라 변하는지(state marker), 아니면 고유의 병변인지(trait marker)인지를 보는 연구로서 초기 병변이 약물의 치료반응을 예측하는 지를 보는 본연구의 목적과는 다른 면이 있다. SDA 투여 후 SPECT을 촬영하여 혈장대사물과 비교한 경우 정신병리의 추이변화를 더 자세히 알 수 있는 장점이 있으나 또한 실제로 정신분열증 환자를 대상을 하는 경우 SDA 투여후 추적(follow up)과정에서 일정

한 시점에서 SPECT을 촬영하는 점이 임상적으로 어려움이 발생하며, 시점의 차이에 따른 혼란변인이 작용할 수 있는 단점도 있다.

기존연구에서는 SPECT로 촬영한 뇌기능과 정신병리 변화와의 상관성을 보는 연구[16,48]가 주로 이루어졌으나 본 연구에서는 이 상관성에서 혈장 대사물이 미치는 영향을 고려한 관련성을 보는 연구이며, 이를 통해 SPECT 혈류지표의 치료예측이 혈장 대사물과 비교하여 어느 정도인지, 이를 통제한 경우에도 예측이 가능한지를 보는 점에서 기존의 연구와 차이가 있다. 또한 본 연구에서는 기존 연구[22,49]에서 문제시 되는 부분인, 뇌기능에 영향을 미칠 수 있는 혼란변인인 나이, 아형, 약물 노출여부, 약물의 종류 및 용량 등을 통제하였으며, 초발 정신분열증 만을 대상으로 하였다. 치료의 영향과 질환의 병태생리 진행 경과의 영향을 구분하기 어려운 정신병리 연구에서는 초발 정신병을 대상으로 한 연구가 필요하다고 한다.[4,23] 그러나 성별, 촬영당시의 환자군의 정서적 상태 등에 대한 고려는 충분하지 못하였던 제한점은 있으며, 또한 환자군의 수가 17명으로 비교적 적었다는 점 등으로 볼 때 전두엽, 측두엽 등에서 정신분열증 환자군과 정상대조군에서 차이가 날 가능성 등은 배제할 수 없다고 볼 수 있다. 이런 부분에 대한 영향을 통제한 상태에서의 향후 연구가 필요할 것으로 보인다. 또한 정신분열증 환자가 안정상태에서 본 연구는 시행되었으나 뇌기능이 활성화(activation)된 상태에서는 안정상태와는 다른 소견이 나올 수 있다고 보며,[13,50] 이 차별화 소견이 정신분열증의 정신병리와 관련될 수 있다는 점에서 본 연구가 제한되는 의미를 가질 수 있다.

본 연구를 기초로 하여 향후에 시행되어야 할 연구로는 첫째, 초발 정신분열증의 뇌기능 소견과 초발 이후의 정신분열증의 뇌기능 소견의 비교가 필요할 것이다. 정신분열증의 초발 병변이 만성화 과정을 겪으면서 변하는 양상을 추적하여 초기 뇌기능 이상 소견이 정신분열증의 고유한 병변(trait marker)인지, 혹은 정신분열증 증상을 반영하는 병변(state marker)인지를 판단할 필요가 있으며, 이 판단이 임상적 치료반응의 실제 적용에 유용하게 이용될 수 있을 것이다. 이런 가정을 검증하기 위해서는 초발 정신병 환자를 추적하면서 뇌기능 촬영을 동일한 환자를 대상으로 반복 측정하는 연구방법을 사용해야 할 것이다. 둘째, 정서적 자극이 주어졌을 때의 인지처리과정의 이상이 정신분열증의 주요 병태생리라고 가정한다면 정신분열증 환자에게 정서적 자극을 준 상태에서 정상인과 차별되는 뇌기능 소견을 조사할 필요가 있으며, 이런 연구를 위해 초발 정신분열증 환자를 대상으로 자극을 주는 활성화 시험(activation test)를 시행하면서 동시에 뇌기능 촬영을 시행할 필요가 있다고 생각된다.

결 론

초발 정신분열증 환자를 대상으로 정신병리와 혈장 homovanillic acid(HVA) 및 5 - hydroxyindoleacetic acid(5 - HIAA)와의 관계를 규명하기 위하여 본 연구는 계획되었다. 17명의 초발 정신분열증 환자와 정상대조군을 대상으로 단일광자방출전산화단층촬영(single photon emission computed tomography ; 이하 SP - ECT)을 하여 특정 뇌부위에서 국소혈류량의 차이가 있는지를 보고, 이 부위의 상대적 혈류량의 분포가 HVA/5 - HIAA에 비해 치료 예측인자로서 가치가 있는지를 규명하기 위한 연구 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 초발 정신분열증 환자와 정상대조군의 국소 뇌혈류량의 비교 결과 좌측 기저신경절, 좌,우측 시상에서 환자군의 상대적 평균 혈류지표의 유의한 감소를 보였다.

2) 초발 정신분열증 환자의 기저신경절의 상대적 혈류지표는 SDA 투약후 6주 일반병리점수 호전율과 유의한 상관성을 보였다. 시상의 상대적 혈류지표는 투약후 6주 양성증상점수 호전율과 유의한 상관성을 보였다.

3) 정상대조군에 비해 초발 정신분열증 환자군의 국소 뇌혈류량 감소를 시사하는 부위중 좌측 시상의 상대적 평균 혈류지표는 HVA 변화율을 통제한 상태에서 양성증상의 치료예측인자로서 유의성이 있었다.

본 연구는 초발 정신분열증 환자를 Technetium 99m ethyl cysteinate dimer(이하 99m - Tc - ECD) SPECT 촬영하여 나타나는 국소 뇌혈류량이 최근 도입된 비정형 항정신병 약물 serotonin dopamine antagonist의 치료반응을 예측할 수 있는지를 조사하기 위한 것이다. 즉, 치료반응의 예측인자로 상당한 연구가 진행된 혈중 HVA 등 대사물의 예측능력을 통제한 상태에서 SPECT

상대적 혈류지표는 SDA의 양성증상에 대한 치료반응을 예측할 수 있음을 시사하는 것이다.

좌측 시상의 SPECT소견은 신경전달물질인 HVA의 치료반응 예측력을 통제한 경우에 양성증상의 SDA 치료반응을 예측할 수 있었다. 이는 SPECT로 평가되는 국소 뇌혈류량이 치료의 예측인자로서 의의가 있다는 점을 시사하는 것이다.

요 약

목 적 : 초발 정신분열증 환자를 약물 투여 전 뇌기능 영상 기법으로 최근 도입된 SPECT(single photon emission computed tomography ; 이하 SPECT)로 정상대조군과 차별되는 병변 부위를 파악하고 이 병변이 정신병리의 변화 즉, 치료반응과 어떤 관련성을 가지는 지를 검토하고자 하였다. 치료반응의 예측인자로 알려진 혈중 대사물의 예측능력을 통제한 상태에서 국소 뇌혈류량이 치료반응을 예측할 수 있는지 조사하기 위해 본 연구를 시행하였다.

방 법 : 17명의 초발 정신분열증 환자와 10명의 정상대조군을 대상으로 약물 투여전 SPECT을 촬영하였으며, 환자군은 6주간 serotonin dopamine antagonist (이하 SDA)인 risperidone을 투여 추적하여 혈장 HVA (homovanillic acid)와 5 - HIAA(hydroxy indoleac - etic acid)의 변화를 HPLC(High Performance Liquid Chromatography)로 분석하였다.

결 과 : 연구 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 초발 정신분열증 환자와 정상대조군의 비교 결과 좌측 기저신경절, 좌,우측 시상에서 환자군의 상대적 평균 혈류지표의 유의한 감소를 보였다.

2) 초발 정신분열증 환자의 기저신경절의 상대적 혈류지표는 risperidone 투약후 6주 일반병리점수 호전율과 시상의 상대적 혈류지표는 투약후 6주 양성증상점수 호전율과 유의한 상관성을 보였다.

3) 정상대조군에 비해 좌측 시상의 상대적 평균 혈류지표는 HVA 변화율을 통제한 상태에서 양성증상의 치료예측인자로서 유의성이 있었다.

결 론 : 초발 정신분열증 환자에서 정상대조군에 비해 시상 및 좌측 기저신경절에서 상대적 혈류지표가 감소되어 있음을 알 수 있었으며, 좌측 시상의 상대적 뇌혈류지표는 HVA의 치료반응 예측력을 통제한 경우에 양성증상의 치료반응과 유의한 상관성을 보였다. SPECT로 평가되는 국소 뇌혈류량이 비정형 항정신병 약물인 SDA의 정신분열증 치료 예측인자로서 의의가 있다는 점을 시사하는 결과이다.

중심 단어 : 초발 정신분열증 · 정신병리 호전율 · SP - ECT · 혈장 HVA · Setotonin dopamine antagonist.

참고문헌

1) Andreasen NC, Olsen SA. *Negative vs positive schizophrenia: definition and validation. Arch Gen Psychiatry 1982;39:789-794.*
2) Juul-Povlsen VJ, Noring V, Fog R, Gerlach J. *Tolerability and therapeutic effect of clozapine: a retrospective investigation of 216 patients treated with clozapine for up to 12 years. Acta Psychiatr Scand 1985;71:176-185.*
3) Meltzer HY, Bastini B, Kwon KY, Ramirez LF, Burnett S, Sharpe J. *A prospective study of clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients. Psychopharmacology 1989;99 Suppl:S68-S72.*
4) Lieberman JA, Koreen AR, Chakos M, Sheitman B, Woerner M, Alvir JJ, et al. *Factors influencing treatment response and outcome of first-episode schizophrenia: implications for understanding the pathophysiology of schizophrenia. J Clin Psychiatry 1996;57 Suppl9:5-9.*
5) Vazquez-Barquero JL, Cuesta MJ, Castanedo SH, Lastra I, Herran A, Dunn G. *Cantabria first-episode schizophrenia study: three year follow-up. Br J Psychiatry 1999;174:141-149.*
6) Pickar D, Labarca R, Linnoila M, Roy A, Hommer D, Everett D, et al. *Neuroleptic-induced decrease in plasma homovanillic acid and antipsychotic activity in schizophrenic patients. Science 1984;225:954-957.*
7) Meltzer HY. *Clinical studies on the mechanism of action of clozapine: the dopamine-serotonin hypothesis of schizophrenia. Psychopharmacology 1989;99 Suppl:S18-S27.*
8) 김찬형 · 김지웅 · 이홍식 · 김광현. 정신분열증 환자에서 *Risperidone*의 치료반응과 혈장 *Homovanillic Acid* 및 *5-Hydroxy-indoleacetic acid* 농도와의 관계. 대한정신약물학회지 *1997;8:71-79.*
9) Ito H, Nyberg S, Halldin C, Lundkvist C, Farde L. *PET imaging of central 5-HT2A receptors with carbon-11-MDL 100, 907. J Nucl Med 1998;39:208-214.*
10) Ingvar DH, Franzen G. *Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 1974;50:425-462.*
11) 곽철은 · 박석건 · 양형인 · 최창운 · 이경한 · 이동수 등. 뇌혈류 *SPECT*영상의 부위별 체적 혈류 평가에 관한 기초연구. 대한핵의학회지 *1993;27:170-174.*
12) Liddle PF, Friston KJ, Frith CD, Hirsch SR, Jones T, Frackowiak RSJ. *Pattern of cerebral blood flow in schizophrenia. Br J Psychiatry 1992;160:179-186.*
13) Rubin P, Hemmingsen R, Holm S, Moller-Madsen S, Hertel C, Povlsen UJ, et al. *Relationship between brain structure and function in disorders of schizophrenic spectrum: single photon emission computed tomography, computerized tomography and psychpathology of first episodes. Acta Psychiatr Scand 1994;90:281-289.*

14) Siegel BV, Buchsbaum MS, Bunney JWE, Gottschalk LA, Haier RJ, Lohr JB, et al. *Cortical-striatal-thalamic circuits and brain glucose metabolic activity in 70 unmedicated male schizophrenic patients. Am J Psychiatry 1993;150:1325-1336.*
15) Berman I, Merson A, Sison C, Allan E, Schaefer C, Loberboym M, et al. *Regional cerebral blood flow changes associated with risperidone treatment in elderly schizophrenia patients: a pilot study. Psychopharmacol Bull 1996;32:95-100.*
16) Livingston MG. *Regional cerebral blood flow in first-episode schizophrenia patients before and after antipsychotic drug treatment. Acta Psychiatr Scand 1998;97:440-449.*
17) Miller DD, Rezai K, Alliger R, Andreasen NC. *The effect of antipsychotic medication on relative cerebral blood perfusion in schizophrenia: assessment with Tc-99m-HMPAO SPECT. Biol Psychiatry 1997;41:550-559.*
18) Shaw TG, Mortel KF, Meyer JS, Rogders RL, Hardengerg J, Cutaia MM. *Cerebral blood flow changes in benign aging and cerebrovascular disease. Neurology 1984;34:855-862.*
19) Mathew RJ, Wilson WH. *Chronicity and a low anterior posterior gradient of cerebral blood flow in schizophrenia. Am J Psychiatry 1990;147:211-213.*
20) Wolkin A, Jaeger J, Brodie JD, Wolf AP, Fowler J, Rotrosen J, et al. *Persistence of cerebral metabolic abnormalities in chronic schizophrenia as determined by positron emition tomography. Am J Psychiatry 1985;142:564-571.*
21) Andreasen NC, Rezai K, Alliger R, Swayze VW, Flaum M, Kirchner P, et al. *Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia. 1992;49:943-958.*
22) 김세주 · 안석균 · 전덕인 · 이종두 · 민성길. 항정신병약물 비노출과 비투여 정신분열증 환자의 *99m-Tc-ECD SPECT* 로 측정한 상대적 뇌혈류량의 차이. 신경정신의학 *1998;37:1044-1054.*
23) Szymanski S, Lieberman JA, Alvir JM, Mayerhoff D, Loebel A, Geisler S, et al. *Gender differences in onset of illness, treatment response, course, and biologic indexes in first-episode schizophrenic patients. Am J Psychiatry 1995;152:698-703.*
24) Hass WK, Hawkins RA, Ransohoff J. *Cerebral blood flow, glucose utilizations and oxidative metablism after reticular information lesions. Acta Neurol Scand 1977;56 Suppl:240-241.*
25) Ariel RN, Golden DJ, Berg RA, Quaife MA, Dirksen JW, Forsell T, et al. *Regional cerebral blood flow in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1983;40:258-263.*
26) American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Press;1994.*
27) Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. *The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull 1987;13:55-70.*
28) Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer HY. *Clozaril Collaborative Study Group: Clozapine for the treatment-resistant schizophrenia: a double-blind comparison with chloropromazine. Arch Gen Psychiatry 1988;45:789-796.*
29) Kay SR, Opler LA, Fiszbein A. *Positive and Negative Syndrome Scale: Rating Manual. Soc Behav Sci Docum 1986;17:28-29.*
30) Ebmeier KP, Blackwood C, Murray V, Souza V, Walker M, Dougall N, et al. *Single photon emission computed tomography with 99m-Tc-Exametazime in unmedicated schizophrenic patients. Biol Psychiatry 1993;22:487-495.*
31) Talairach J, Tournoux P. *Co-planor stereotaxic atlas of the human brain. Stuttgart: Thieme;1988. p.109-178.*
32) Seegal RF, Brosch KO, Bush B. *High-performance liquid chromatography of biogenic amines and metabolites in brain, cerebrospinal fluid, urine and plasma. J Chromatogr 1986;377:131-144.*
33) Andreasen NC. *The role of the thalamus in schizophrenia. Can J Psychiatry 1997;42:27-33.*
34) Andreasen NC, Paradiso S, O'Leary DS. *'Cognitive dysmetria' as an integrative theory of schzophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? Schizophr Bull 1998;24:203-218.*
35) Weinberger DR. *On localizing schizophrenic neuropathology. Schizophr Bull 1997;23:537-540.*
36) Danos P, Baumann B, Bernstein HG, Franz M, Stauch R, Northoff G, et al. *Schizophrenia and anteroventral thalamic nucleus: selective decrease-immunoreactive thalamocortical projection neurons. Psychiatry Res 1998;10(82):1-10.*
37) Portas CM, Goldstein JM, Shenton ME, Hokama HH, Wible CG, Fischer I, et al. *Volumetric evaluation of the thalamus in schizophrenic male patients using magnetic resonance imaging. Biol Psychiatry 1998;1(43):649-659.*
38) Kim JJ, Mohamed S, Andreasen NC, O'Leary DS, Watkins GL, Ponto BLL, et al. *Regional neural dysfunctions in chronic schizophrenia studied with PET. Am J Psychiatry 2000;157:542-548.*
39) Rodriguez VM, Andree RM, Castejon MJ, Zamora ML, Alvaro PC, Delgado JL, et al. *Frontal-striato-thalamic perfusion and clozapine response in treatment-refractory schizophrenic patients. A 99mTc-HMPAO study. Psychiatry Res 1997;28(76):51-61.*
40) Cohen BM, Wan W, Froimowitz MP, Ennulat DJ, Cherkerzian S, Konieczna H. *Activation of midline thalamic nuclei by antipsychotic drugs. Psychoparmacology 1998;135:37-43.*
41) Carlssen A, Hansson LO, Waters N, Carlsson ML. *Neurotransmitter aberrations in schizophrenia: new perspectives and therapeutic implications. Life Sci 1997;61:75-94.*
42) Spurden DP, Court JA, Lloyd S, Oakley A, Perry R, Pearson C, et al. *Nicotinic receptor distribution in the human thalamus: autoradiographical localization of 3H nicotin and 125I alpha-bungarotoxin binding. J Chem Neuroanat 1997;13:105-113.*
43) Bacopoulos NG, Hattox SE, Roth RH. *3,4-Dihydroxyphenylacetic acid and homovanillic acid in rat plasma: Possible indicators of central dopaminergic activity. Eur J Pharmacol 1979;56:225-236.*
44) Kendler KS, Davis KL. *Acute and chronic effects of neuroleptic drugs on plasma and brain homovanillic acid in the rat. Psychiatry Res 1984;13:51-58.*
45) Mass JW, Contreras SA, Miller AL, Berman N, Bowden N, Javors MA, et al. *Studies of caticholamine metabolism in schizophrenia/pscychosis-I. Neuropsychopharmacology 1993;8:97-108.*
46) Kahn RS, Davidson M. *On the value of measuring dopamine, norepinephrine and their metabolites in schizophrenia. Neuropsychopharmacology 1993;8:93-95.*
47) Kotrla KJ, Weinberger DR. *Brain imaging in schizophrenia. Annu Rev Med 1995;46:113-122.*
48) Hawton K, Shepstone B, Soper N, Reznek L. *Single photon emission computerised tomography (SPECT) in schizophrenia. Br J Psychiatry 1990;156:425-427.*
49) Catafau AM, Parellada E, Lomena FJ, Bernardo M, Pavia J, Ros D, et al. *Prefrontal and temporal blood flow in schizophrenia. J Nucl Med 1994;35:935-941.*
50) Jibiki I, Matsuda H, Yamaguchi N, Kurokawa K, Hisada K. *Acutely administered haloperidol-induced widespread reduction of reginal cerebral blood flow observed from subtraction of brain imaging with single photon emission computed tomography using Tc-99m-HMPAO. Neuropsychobiology 1990;24:125-128.*